A
Q
ı
253
S
Ñ
_
Ā
ស
754
2
• •
$\mathbf{\alpha}$
E

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

11) N° de publication :

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 754 253

21) N° d'enregistrement national :

96 12195

(A 61 K 31/235, 31:045)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

- (22) Date de dépôt : 07.10.96.
- (30) Priorité :

- 71) Demandeur(s): LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE SOCIETE ANONYME FR.
- 43 Date de la mise à disposition du public de la demande : 10.04.98 Bulletin 98/15.
- (56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule.
- (60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :
- (73) Titulaire(s) : .

(72) Inventeur(s) :

- 74 Mandataire : L'OREAL.
- 04 NOUVELLE ASSOCIATION DE DERIVES D'ACIDE SALICYLIQUE ET D'HYDROQUINONE COMME INHIBITEUR DE LA TYROSINASE POUR LA DEPIGMENTATION DE LA PEAU, ET COMPOSITION LA COMPRENANT.
- 57 La présente invention se rapporte à l'association de dérivés d'acide salicylique et d'hydroquinone comme inhibiteur de la tyrosinase dans le but de blanchir la peau ou de traiter les taches pigmentaires. Elle concerne également une composition comprenant cette association.



La présente invention se rapporte à l'association de dérivés d'acide salicylique et d'hydroquinone, les compositions cosmétiques ou dermatologiques comprenant une telle association et leur utilisation par application topique sur la peau du visage et/ou du corps, dans le but de blanchir la peau ou de traiter les taches pigmentaires sans entraîner de desquamation.

5

10

15

20

25

30

A différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues à une concentration importante de mélanine dans les kéranocytes situés à la surface de la peau. En effet, les mélanocytes situés dans la partie profonde de l'épiderme produisent de la mélanine et délivrent cette mélanine aux kératinocytes environnants, qui vont ensuite remonter à la surface de l'épiderme, chargés de mélanine.

Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

La tyrosinase est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) et la réaction de transformation de la Dopa en dopaquinone. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut ainsi être bloquée et assurer la dépigmentation.

Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus

particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de la toxicité qu'ils entraînent, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

5

10

15

20

25

30

Ainsi l'hydroquinone, dont l'emploi est d'ailleurs limité légalement en Europe à une concentration de 2 %, est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations accidentelles telles que la photosensibilisation et la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies telles que le vitiligo. Pour ces dernières hyperpigmentations, à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme de la mélanogénèse mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont de ce fait beaucoup moins toxiques. On utilise couramment comme inhibiteur de l'activation de la tyrosinase l'acide kojique. Par ailleurs, le brevet US 5 262 153 enseigne d'utiliser l'acide lactique et ses dérivés.

La demanderesse a trouvé de manière inattendue que certains dérivés d'acide salicylique présentaient en plus de leurs propriétés kératolytiques connues à hautes doses, la propriété d'inhiber l'activation de la tyrosinase à des

doses plus faibles, et donc son activité, et d'agir ainsi sur la pigmentation et les taches de la peau sans toxicité. Lorsqu'ils sont associés à l'hydroquinone, ils améliorent son activité et/ou permettent de la remplacer partiellement tout en conservant son efficacité.

Certes, il est connu de la demande de brevet EP 378 936 d'utiliser ces dérivés d'acide salicylique comme agents kératolytiques pour prévenir le vieillissement de la peau et, entre autres, pour traiter les taches pigmentées d'origine sénile. Ces agents kératolytiques sont des exfoliants ou desquamants et réduisent les taches pigmentaires en éliminant les cellules mortes en surface de la peau et notamment celles de ces taches. Ce document n'enseigne nullement que ces dérivés d'acide salicylique peuvent inhiber l'activité de la tyrosinase en ayant pour cible les mélanocytes, et permettre ainsi une réduction de la production de mélanine, seuls ou associés à d'autres inhibiteurs de la tyrosinase comme l'hydroquinone.

Or, la demanderesse a constaté de manière surprenante que ces composés, quand on les utilisait à plus faible concentration associés à l'hydroquinone, avaient un effet d'inhibition de l'activité de la tyrosinase et dépigmentaient la peau sans la desquamer, en agissant sur la synthèse de la mélanine et non en éliminant les cellules mortes. Ces deux processus d'action, synthèse de la mélanine et desquamation, sont bien différents et même antinomiques.

En effet, quand un composé desquame la peau, il crée une inflammation superficielle de la peau, entraînant la stimulation de la mélanine. Par conséquent, la desquamation conduit à une effacement des taches superficielles de la peau et non à une inhibition de la production de mélanine. C'est ainsi que les composés décrits dans la demande de brevet EP 378 936, utilisés à des concentrations supérieures à 3 %, effacent les taches de la peau par desquamation. Rien ne laissait supposer qu'à plus faible concentration, ces mêmes composés pouvaient ralentir ou limiter la synthèse de la mélanine et avoir alors au contraire un effet anti-inflammatoire.

Enfin, la demande de brevet EP 570 230 décrit l'utilisation de dérivés alkylés et alcoxylés de l'acide salicylique à fortes concentrations ou en

association avec d'autres dépigmentants, pour traiter la dyschromie. Cependant, des composés même de formule proche peuvent avoir des propriétés bien différentes et ce document n'enseigne en aucun cas que ces dérivés alkylés et alcoxylés de l'acide salicylique peuvent être employés en association avec l'hydroquinone pour en améliorer l'activité inhibitrice de la tyrosinase et permettre de la remplacer partiellement tout en conservant son efficacité.

Aussi, la présente invention a pour objet un produit de combinaison constitué par l'association d'hydroquinone et d'au moins un dérivé d'acide salicylique de formule (I):

10

15

5

dans laquelle:

R représente une chaîne aliphatique saturée, linéaire, ramifiée ou cyclisée, une chaîne insaturée portant une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées ou non, ces chaînes comportant de 2 à 22 atomes de carbone et pouvant être substituées par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, le groupement trifluorométhyle, les groupements hydroxyle sous forme libre ou estérifiée par un acide ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien par une fonction carboxyle, libre ou estérifiée par un alcool inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

20

R' représente un groupement hydroxyle ou une fonction ester de formule :

dans laquelle R₁ représente un groupement aliphatique saturé ou insaturé ayant de 1 à 18 atomes de carbone,

et ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

25

De préférence, le radical R comporte au moins 4 atomes de carbone. Il est par exemple formé d'un radical alkyle linéaire saturé ayant de 4 à 11 atomes

de carbone.

5

10

15

20

25

De façon avantageuse, le dérivé de l'acide salicylique est choisi parmi les acides n-octanoyl-5-salicylique, n-décanoyl-5-salicylique, n-dodécanoyl-5-salicylique.

Il peut s'agir également des sels de ces acides, et en particulier des sels obtenus par salification avec une base. Comme base susceptible de salifier les dérivés de l'acide salicylique selon l'invention, on peut citer les bases minérales comme les hydroxydes de métaux alcalins (hydroxydes de sodium et de potassium) ou les hydroxydes d'ammonium ou mieux encore les bases organiques.

De préférence, on utilise des bases amphotères pour la salification des dérivés de l'acide salicylique, c'est-à-dire des bases ayant à la fois des groupements fonctionnels anioniques et cationiques. Les bases amphotères peuvent être des amines organiques primaires, secondaires, tertiaires ou cycliques et plus spécialement des acides aminés. A titre d'exemple de bases amphotères, on peut citer la glycine, la lysine, l'arginine, la taurine, l'histidine, l'alanine, la valine, la cystéïne, la trihydroxy-méthylaminométhane (TRISTA), la triéthanolamine. Ces bases sont utilisées en quantités suffisantes pour amener le pH de l'émulsion entre 5 et 7 et donc proche de celui de la peau. Il s'ensuit une grande compatibilité de l'émulsion de l'invention vis-à-vis de la peau.

De manière préférentielle, le rapport pondéral hydroquinone / dérivé d'acide salicylique est compris entre 1/6 et 20/1, plus préférentiellement compris entre 1/4 et 4/1.

La présente invention concerne également une composition topique, cosmétique ou dermatologique, comprenant l'association définie ci-dessus comme seul agent de blanchiment inhibiteur de la tyrosinase, et un véhicule approprié pharmaceutiquement acceptable.

Les dérivés d'acide salicylique ou leurs sels sont utilisés, selon la présente invention, de préférence en quantité comprise entre 0,01 et 3 % en poids et par rapport au poids total de la composition, encore plus préférentiellement de 0,2 et 3 % en poids.

L'hydroquinone est pour sa part utilisée de préférence en quantité

comprise entre 0,2 et 2 % en poids et par rapport au poids total de la composition, plus préférentiellement comprise entre 1 et 2 % en poids.

L'application d'une composition contenant l'association d'hydroquinone et d'un dérivé d'acide salicylique selon l'invention permet d'obtenir une nette diminution voire une disparition complète de la formation de taches par inhibition de la tyrosinase et donc permet d'obtenir une inhibition de la synthèse de la mélanine, en employant des quantités d'hydroquinone inférieures à celles préconisées dans l'état de la technique.

Les compositions contenant les dérivés d'acide salicylique selon l'invention peuvent présenter toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, par exemple sous forme de solutions aqueuses, hydroalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels aqueux, anhydres ou huileux, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

De façon connue, les compositions cosmétiques ou dermatologiques de l'invention peuvent contenir des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique ou dermatologique, tels que les émulsionnants, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les parfums, les charges, les filtres et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines cosmétique et/ou dermatologique, et par exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les vésicules lipidiques.

Comme émulsionnants, on peut utiliser des émulsionnants eau-dans huile (E/H) ou huile-dans-eau (H/E) selon l'émulsion finale souhaitée. Comme émulsionnants, on peut citer par exemple le stéarate de PEG-20, le stéarate de

PEG-100, le Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI, le stéarate de sorbitan (Span 60 vendu par la société ICI) et le PPG-3 myristyl éther.

Le taux d'émulsionnant peut aller de 0,1 % à 15 % en poids, et de préférence de 0,5 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

On peut ajouter à la composition selon l'invention des coémulsionnants, par exemple en une quantité allant de 0,05 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition. Comme coémulsionnant, on peut citer le stéarate de glycérol.

5

10

15

20

25

30

Dans les dispersions de vésicules lipidiques, l'émulsionnant peut être constitué par des vésicules de lipides ioniques et/ou non ioniques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles végétales (huile de tournesol, huile d'amande d'abricot, huile de karité), les huiles de synthèse, les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut ajouter à ces huiles des alcools gras (alcool stéarylique), des acides gras (acide stéarique) et des cires.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyvinyliques, les polyacrylates ou polyméthacrylates de glycéryle, les polyacrylamides, les gommes naturelles (xanthane) et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe.

Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser par exemple les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, en particulier la glycérine ou le sorbitol, l'urée, l'allantoïne, les sucres et leurs dérivés, l'acide glycyrrhétinique.

Comme actifs lipophiles, on peut citer le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

On peut aussi utiliser dans ces compositions des filtres UV à propriété lipophile ou hydrophile, les oxydes de titane et de zinc, éventuellement sous forme de nano-oxydes, notamment en vue d'obtenir des compositions assurant également une bonne protection contre les UV.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de protection, de

traitement ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, des laits corporels de protection ou de soin, des lotions, gels ou mousses pour le soin ou le traitement de la peau, des lotions de nettoyage ou de désinfection, des compositions pour le bain, des fonds de teint et des crèmes teintées. Dans ces derniers cas, la composition contient des pigments.

5

10

15

20

25

30

Selon un mode préférentiel de réalisation de l'invention, la composition topique se présente sous la forme d'une lotion ou d'un gel, plus particulièrement sous la forme d'une lotion ou d'un gel transparent ou translucide, présentant un aspect macroscopiquement homogène.

La réalisation de telles compositions topique présente le problème particulier d'associer dans une composition non émulsionnée un actif hydrophile (hydroquinone) et un actif lipophile (dérivé de l'acide salycilique).

Les lotions ou gels selon l'invention sont des compositions comprenant l'association selon l'invention à titre de principe actif inhibiteur de la tyrosinase, et un véhicule hydrophile approprié comprenant au moins 20 % en poids par rapport au poids total de la composition d'au moins un solvant organique hydrophile, et au plus 20 % en poids d'eau.

De manière préférentielle, les lotions ou gels selon l'invention sont substantiellement exemptes de phase grasse insoluble dans le véhicule hydrophile. Par substantiellement exempte, on entend selon l'invention que la composition ne comprend pas de phase grasse insoluble, ou que la quantité de phase grasse insoluble est insuffisante pour modifier son aspect macroscopiquement homogène.

Le solvant hydrophile peut représenter de 20 % à 90 % en poids du poids total de la composition et de préférence de 50 % à 90 % en poids.

Le solvant organique hydrophile est avantageusement choisi parmi les mono-alcools inférieurs linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 8 atomes de carbone comme l'éthanol, le propanol, le butanol, l'isopropanol, l'isobutanol; les polyéthylène glycols ayant de 6 oxydes d'éthylène à 80 oxydes d'éthylène; les polyols tels que le propylène glycol, l'isoprène glycol, le butylène glycol, le glycérol, le sorbitol; les mono- ou di-alkyle d'isosorbide dont les groupements alkyle ont de 1 à 5 atomes de carbone comme le diméthyl isosorbide; les éthers

de glycol comme l'éthoxy diglycol, le diéthylène glycol mono-méthyl ou monoéthyl éther et les éthers de propylène glycol comme le dipropylène glycol méthyl éther; les polyols tels que l'isoprène glycol; des dérivés de polypropylène glycol (PPG) tels que les esters de polypropylène glycol et d'acide gras, de PPG et d'alcool gras comme le PPG-23 oléyl éther et le PPG-36 oléate.

5

10

15

20

25

30

De manière préférentielle, le solvant hydrophile est constitué par de l'éthanol et/ou au moins un polyol. Lorsque le solvant hydrophile est constitué par de l'éthanol et au moins un polyol, le rapport pondéral éthanol / polyol(s) est compris entre environ 2/1 et 1/2, de préférence compris entre environ 3/2 et 2/3.

De manière préférentielle, la composition selon l'invention comprend moins de 20 % en poids d'eau, plus préférentiellement moins de 10% en poids.

Le gel selon l'invention comprend en outre un gélifiant approprié. Des exemples de gélifiants appropriés et leur utilisation dans des compositions hydrophiles sont notamment décrits dans la demande de brevet EP 679 388, incorporée ici par référence.

D'autres gélifiants appropriés selon l'invention sont des gélifiants hydrosolubles usuels, tels que les gommes de cellulose, les polyuréthannes, les dérivés acryliques comme par exemple le polyméthacrylate de glycéryle à 2 % dispersé dans un mélange eau/glycérine commercialisé sous le dénomination NORGEL ou LUBRAGEL par la société GUARDIAN, ou encore un gélifiant constitué par l'association d'un polyacrylamide, d'isoparaffine en C₁₃-C₁₄ et de laureth-7 (CTFA), commercialisé sous la dénomination Sepigel 305 par la société SEPPIC.

La quantité de gélifiant selon l'invention, est avantageusement comprise, en matière active, entre 0,01 et 6 % en poids du poids total de la composition, de préférence entre 0,25 et 3 % en poids, et mieux encore entre 1 et 3 % en poids.

les exemples de compositions ci-après permettent d'illustrer l'invention, sans chercher à en limiter la portée.

Exemple 1 Lotion dépigmentante

Ingrédients	%
Hydroquinone	2,00
Acide capryloyl salicylique	2,00
Ethanol	48,00
Eau .	9,40
Polyéthylène glycol (PEG-8)	38,50
Conservateur	0,10

Exemple 2 Gel dépigmentant

5

Ingrédients	
Hydroquinone	2,00
Acide capryloyl salicylique	2,00
Ethanol	45,50
Eau	9,00
Polyéthylène glycol (PEG-8)	36,40
Conservateur	0,10
Gélifiant (Polyacrylamide + isoparaffine en C ₁₃ -C ₁₄ + laureth-7)	5,00

REVENDICATIONS

1. Produit de combinaison constitué par l'association d'hydroquinone et d'au moins un dérivé d'acide salicylique de formule (I):

5

10

15

dans laquelle:

R représente une chaîne aliphatique saturée, linéaire, ramifiée ou cyclisée, une chaîne insaturée portant une ou plusieurs doubles liaisons conjuguées ou non, ces chaînes comportant de 2 à 22 atomes de carbone et pouvant être substituées par au moins un substituant choisi parmi les atomes d'halogène, le groupement trifluorométhyle, les groupements hydroxyle sous forme libre ou estérifiée par un acide ayant de 1 à 6 atomes de carbone ou bien par une fonction carboxyle, libre ou estérifiée par un alcool inférieur ayant de 1 à 6 atomes de carbone,

R' représente un groupement hydroxyle ou une fonction ester de formule :

dans laquelle R_1 représente un groupement aliphatique saturé ou insaturé ayant de 1 à 18 atomes de carbone,

et ses sels cosmétiquement ou pharmaceutiquement acceptable.

20

25

- 2. Produit de combinaison selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dérivé de l'acide salicylique est choisi parmi les acides n-octanoyl-5-salicylique, n-décanoyl-5-salicylique, n-dodécanoyl-5-salicylique.
- 3. Produit de combinaison selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le rapport pondéral hydroquinone / dérivé d'acide salicylique est compris entre 1/6 et 20/1, plus préférentiellement compris entre 1/4 et 4/1.

- 4. Composition topique, cosmétique ou dermatologique, comprenant le produit de combinaison selon l'une des revendications 1 à 3 comme seul agent de blanchiment inhibiteur de la tyrosinase, et un véhicule approprié pharmaceutiquement acceptable.
- 5. Composition selon la revendication 4, caractérisée en ce que la quantité de dérivés d'acide salicylique est comprise entre 0,01 et 3 % en poids et par rapport au poids total de la composition, de préférence de 0,2 et 3 % en poids.

5

10

15

20

25

30

- 6. Composition selon l'une des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que la quantité d'hydroquinone est comprise entre 0,2 et 2 % en poids et par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 1 et 2 % en poids.
- 7. Composition selon l'une des revendications 4 à 6, caractérisée en ce que la composition topique se présente sous la forme d'une lotion ou d'un gel
- 8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle comprend un véhicule hydrophile approprié comprenant au moins 20 % en poids par rapport au poids total de la composition d'au moins un solvant organique hydrophile, et au plus 20 % en poids d'eau.
 - 9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le solvant organique hydrophile est avantageusement choisi parmi les mono-alcools inférieurs linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 8 atomes de carbone, les polyéthylène glycols ayant de 6 oxydes d'éthylène à 80 oxydes d'éthylène, les polyols, les mono- ou di-alkyle d'isosorbide dont les groupements alkyle ont de 1 à 5 atomes de carbone, les éthers de glycol, les éthers de propylène glycol et les dérivés de polypropylène glycol.
 - 10 Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le solvant hydrophile est constitué par de l'éthanol et/ou au moins un polyol.
 - 11. Composition selon la revendication 10, caractérisée en ce que le rapport pondéral éthanol / polyol(s) est compris entre environ 2/1 et 1/2, de préférence compris entre environ 3/2 et 2/3.
 - 12. Composition selon l'une des revendications 8 à 11, caractérisée en ce que la composition comprend moins de 20% en poids d'eau, préférentiellement

moins de 10% en poids.

13. Composition selon l'une des revendications 8 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend en outre un gélifiant approprié.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

Nº d'enregistrement national

2754253

de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche FA 533697 FR 9612195

	UMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS Citation du document avec indication, en cas de besoin,	concernées de la demande	
Catégorie	des parties pertinentes	examinée	
X	WO 85 04101 A (PLUNKETT, JOHN, FRANCIS) * le document en entier *	1-13	
A	WO 91 05543 A (L'ORÉAL) * page 3 - page 4 *	1-13	
D,A	EP 0 570 230 A (SHISEIDO COMPANY LIMITED) * le document en entier *	1-13	
D,A	EP 0 378 936 A (L'ORÉAL) * le document en entier *	1-13	
		,	
· L. •			·
			·
:			DOMAINES TECHNIQUE
			RECHERCHES (Int.CL.6
			A61K
			Ì
		İ	
		1	
		•	·
: .			
		,	, '.
	Date d'achivement de la recherche	1	Examinateur
	25 Juin 1997	Lu	yten, H
Y:p:	at at at a data da di con la mamailment à la data da di	revet bénéficiant d pôt et qui n'a été 'à une date postés	l'une date antérieure publié qu'à cette date